대한신장학회지 : 제 20 권 제 5 호 2001년

# IgA 신증의 예후인자로서 선택적 단백뇨지수의 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소

구영석 · 강이화 · 이상철 · 한승혁 · 경희두 · 정재헌 · 윤수영
최소래 · 노현정 · 박형천 · 강신욱 · 최규헌 · 한대석 · 이호영

<요 약>

**목 적** : 선택적 단백뇨지수(selective proteinuria index, SPI)는 신증후군 환자의 조직학적 변화 및 스테로이드 치료에 대한 반응을 알 수 있는 예후인자로 알려져 있다. 단백뇨를 보이는 IgA 신증 환자에서 사구체 기저막의 음전하 소실이 나타나고, 신기능이 저하된 IgA 신증 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제가 비선택적 공(pore)의 반경을 감소시키는 것으로 보고되고 있어 선택적 단백뇨지수의 개념을 적용할 수 있다. 또한 신증후군 환자에서 선택적 단백뇨지수가 사구체 손상 뿐만 아니라 세뇨관간질의 손상 정도를 반영하는 것으로 알려져 있고, IgA 신증의 예후가 사구체경화와 세뇨관간질의 손상 정도와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있어 IgA 신증 환자에서 선택적 단백뇨지수가 사구체와 세뇨관간질의 손상 정도를 반영할 수 있을 것으로 생각하였다. 본 연구는 IgA 신증에서 선택적 단백뇨지수와 다른 예후인자들의 연관성을 살펴보고, 선택적 단백뇨지수가 예후인자로서 의미가 있는지 알아보고자 하였다.

**방 법** : 1990년 1월부터 2000년 1월까지 연세의료원에 내원하여 신장 조직 검사로 IgA 신증을 진단 받은 환자들 중 진단 당시에 신기능이 정상이었으며, 24시간 소변검사와 선택적 단백뇨지수를 측정한 81명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 환자들을 선택적 단백뇨지수 정도에 따라 고선택성(SPI≤0.1, n=6), 중등도 선택성(0.1<SPI≤0.2, n=33), 비선택성(SPI>0.2, n=42) 군으로 나누어 임상 소견과 신부전의 발생 차이를 비교하였다. Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 예후인자에 따른 신부전의 발생 차이를 알아보기 위해 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이상이고 진단 당시보다 혈청 크레아티닌이 2배 이상 증가한 경우를 신부전으로 정의하였다. 또한 IgA 신증에서 신증후군을 보인 28명을 대상으로 선택적 단백뇨지수에 따른 스테로이드나 세포독성 약물 치료의 반응을 살펴보았다.

**결 과** :

1) 선택적 단백뇨지수에 따라 분류한 세군에서 24시간 단백뇨(0.52±0.35, 1.85±1.55, 2.79±2.51 g/day, p<0.05), 고혈압(0, 4, 11명, p<0.05), Haas 분류법(I+II : 5명, 21명, 6명, III : 1명, 9명, 13명, IV+V : 0명, 3명, 23명, 각각 고선택성, 중등도 선택성, 비선택성, p=0.01)은 의미 있는 차이를 보였다. 그러나 연령, 성별, 추적관찰 기간, 혈뇨, 24시간 크레아티닌 청소율, 혈청 크레아티닌은 세군간에 통계학적인 차이가 없었다.

2) Cox의 비례위험 회귀모형으로 분석하였을 경우, 신부전으로의 진행은 혈청 크레아티닌(Exp(B)=4.2, p<0.001), 24시간 크레아티닌 청소율(Exp(B)=2.1, p<0.05), 선택적 단백뇨지수(Exp(B)=1.7, p<0.05), 고혈압(Exp(B)=1.6, p<0.05)과 연관이 있었다.

3) IgA 신증에서 신증후군 소견을 보인 환자는 28명으로 고선택성 단백뇨군에서는 신증후군의 발생이 없었다. 약물 치료 결과는 중등도 선택성 단백뇨군에서 신증후군 양상을 보인 9명 중

* 본 논문은 21차 춘계 신장학회에서 구연으로 발표하였음.

책임저자 : 이호영 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)361-6084, Fax : 02)364-7665, E-mail : gooys@freechal.com

6명(67%)이 치료 반응군에 속했고, 비선택성 단백뇨군에서 신증후군 양상을 보인 19명 중 3명(16%)이 치료 반응군에 속해 차이를 보였다(p=0.01).

**결 론** : 선택적 단백뇨지수는 IgA 신증의 예후인자 및 IgA 신증 신증후군에서 치료 반응을 예측할 수 있는 인자로서 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

## 서 론

IgA 신증은 1968년 Berger와 Hinglais[1]가 반복성 혈뇨가 주증상인 환자들의 신 생검 검사에서 혈관간질(mesangium)에 현저한 IgA의 침착을 나타내는 사구체 질환을 처음 보고한 이래 많은 연구 보고가 있었다. 당시 이 질환은 병의 경과가 비교적 양호하고 말기 신질환으로 이행되는 경우는 거의 없는 것으로 생각되었으나[2], 환자에 대한 추적 기간이 길어짐에 따라 약 15-30%에서 만성 신부전으로 진행하는 것으로 보고되고 있다[3, 4]. IgA 신증은 국내에서 조직 검사가 시행된 일차성 사구체 질환의 20% 이상을 차지하고 있으나[5-7], 임상 경과가 극히 다양하여 예측이 어렵다. IgA 신증의 예후인자로는 고혈압, 심한 단백뇨, 세뇨관 위축을 동반한 사구체 경화가 알려져 있으나[4], 단백뇨의 양은 예후와 일치하지 않으며 단백뇨의 유형이 예후와 관련이 있다는 보고도 있다[8]. 단백뇨는 사구체 손상의 지표로 사구체 기저막 투과성의 변화로 인해 생겨난다. 선택성 단백뇨는 사구체 구조물의 생화학적 변화에 의해 사구체 기저막의 음전하가 소실되거나 감소되어 음전하를 띤 단백의 투과성이 증가하면 나타나고[9], 사구체 손상이 진행되어 크기 선택성에 이상이 생기면 비선택성 단백뇨가 유발된다. 사구체 병변에 의한 심한 단백뇨의 경우 혈청 단백의 분자량과 요 중 배설량은 반비례 관계를 갖는다[10]. 이러한 상관관계에서 선택적 단백뇨지수(selective proteinuria index, SPI)가 도입되었으며, 선택성이란 사구체에서 저분자량의 단백에 대한 여과율은 높으나 고분자량의 단백에 대한 여과율은 낮은 것을 의미한다.

IgA 신증에서 사구체 기저막의 음전하 소실이 알려져 있고[11], Woo 등[12]은 신기능이 저하된 IgA 신증 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제가 비선택적 공(pore)의 반경을 감소시켜 크기 선택성을 호전시키는 것으로 보고한 바 있다. 또한 선택적 단백뇨지수는 사구체 손상 뿐만 아니라 세뇨관간질 손상과도 연관이 있다는 최근의 보고[13]가 있어 단백뇨의 유형을 알 수 있는 좋은 검사로 생각된다.

본 연구는 IgA 신증에서 선택적 단백뇨지수와 다른 예후인자들의 연관성을 살펴보고, 선택적 단백뇨지수가 신부전의 진행과 관련된 예후인자로서 의미가 있는지 여부와 IgA 신증 신증후군에서 치료 반응을 추정할 수 있는 지표로 사용할 수 있는가를 알아 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 1990년 1월부터 2000년 1월까지 만 11년간 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원을 내원하여 신장 조직 검사를 받고 IgA 신증으로 진단 받은 환자를 대상으로 하였다. 진단 당시에 신기능이 정상이었고, 24시간 소변검사와 SPI를 측정하였으며, 진단 후 1년 이상 경과를 정확히 알 수 있었던 81명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 환자들의 평균 연령은 27±15세였고, 평균 추적 관찰 기간은 38±24개월이었다.

선택적 단백뇨지수는(소변 IgG×혈청 알부민)/(혈청 IgG×소변 알부민)으로 계산하였다. 소변표본은 입원 이튿날 24시간 수집한 것을 사용하였으며, 소변 수집이 끝남과 동시에 채혈하였다. 혈청 및 요의 IgG는 면역확산법을 이용하여 측정하였고, 24시간 단백뇨의 측정은 Biuret 방법을 사용하였으며, 소변 및 혈청 알부민은 Bromocresol green 방법으로 측정하였다. SPI는 0.1 이하인 경우는 고 선택성, 0.1-0.2인 경우는 중등도 선택성, 0.2를 초과하면 비선택성으로 분류하였다.

신부전은 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이상이고 진단 당시보다 혈청 크레아티닌이 2배 이상 증가한 경우로 정의하였고, 신증후군은 단백뇨가 3.0 g/day 이상이고 혈청 알부민이 3.0 g/dL 이하인 경우로 정의하였다. 신증후군을 동반한 IgA 신증에서 스테로이드나 세포독성 약제의 치료 반응을 알아보기 위해 24시간 단백뇨의 양이 0.2 g/day 미만이면서 정상 신

기능을 유지하는 군을 완전 관해군, 24시간 단백뇨의 양이 2 g/day 미만이면서 정상 신기능을 유지하는 군을 부분 관해군, 24시간 단백뇨의 양이 2-3 g/day 이며 정상 신 기능을 유지하는 경우를 지속성 단백뇨군, 24시간 단백뇨의 양이 3 g/day 이상이나 정상 신 기능을 유지하는 군을 지속성 신증후군, 신부전으로 진행하는 군을 신부전 진행군으로 하였다.

결과는 평균±표준편차로 표시하였다. 고선택성, 중등도 선택성, 비선택성 군간의 임상적 특성을 비교하기 위해서 one-way analysis of variance(ANOVA)와 Chi-square 검정법을 사용하였으며, 신부전 발생의 차이를 알아보기 위해서 Kaplan-Meier 생존곡선과 Cox의 비례위험 회귀모형(Cox proportional hazards model)을, 신증후군이 동반된 환자에서 치료 결과를 비교하기 위해서는 Chi-square 검정법을 이용하였다. p값 0.05 이하를 통계학적 유의수준으로 정의하였다.

## 결 과

### 1. IgA 신증에서 선택적 단백뇨지수에 따른 세군의 임상 소견

IgA 신증의 선택적 단백뇨지수에 따른 분포는 고선택성 6명(7%), 중등도 선택성 33명(41%), 비선택성 42명(52%) 이었다. 선택적 단백뇨지수에 따라 분류한 세군에서 24시간 단백뇨(0.52±0.35, 1.85±1.55, 2.79±2.51 g/day, $p<0.05$), 고혈압(0, 4, 11명, $p<0.05$)은 의미 있는 차이를 보였으나 발병 연령, 성별, 추적관찰 기간, 미세혈뇨, 육안혈뇨, 24시간 크레아티닌 청소율, 혈청 크레아티닌은 통계학적인 차이가 없었다 (Table 1). 환자군을 선택성 단백뇨군(SPI≤0.2)과 비선택성 단백뇨군(SPI>0.2)으로 나눌 경우에는 혈청 크레아티닌도 각 군간에 의미 있는 차이를 보였다 (0.85±0.28, 0.91±0.40, $p<0.05$).

### 2. 병리학적 분류(Haas classification)와 선택적 단백뇨지수와의 관계

I+II군은 고선택성 5명, 중등도 선택성 21명, 비선택성 6명, III군은 고선택성 1명, 중등도 선택성 9명, 비선택성 13명, IV+V군은 고선택성이 없고, 중등도 선택성 3명, 비선택성 23명으로 비선택성 단백뇨군에서 진행된 병리학적 병기의 환자가 많았다(p=0.01, Fig. 1).

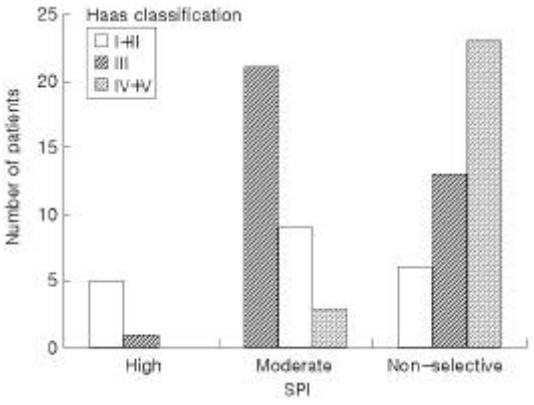


***Fig. 1.*** *Analysis of relationship between Haas subclasses and SPI in patients with IgA nephropathy(p=0.01).*

**Table 1. Comparison of Baseline Study according to SPI**

| | High(n=6) | Moderate(n=33) | Non-selective(n=42) | p |
|---|---|---|---|---|
| Sex(male/female) | 3/3 | 15/18 | 21/21 | NS* |
| Age(yrs) | 29±11 | 28±17 | 26±14 | NS† |
| Duration of follow up(months) | 45±20 | 43±23 | 37±22 | NS† |
| SCr(mg/dL) | 0.9±0.2 | 0.8±0.3 | 0.9±0.4 | NS† |
| Ccr(mL/min/1.73 $m^2$) | 97.9±11.6 | 84.8±25.1 | 80.4±27.2 | NS† |
| ACEI/ATRA therapy | 5/6 | 26/33 | 36/42 | NS* |
| Proteinuria(g/day) | 0.52±0.35 | 1.85±1.55 | 2.79±2.51 | <0.05† |
| Microscopic hematuria(%) | 6/6(100) | 29/33(88) | 39/42(93) | NS* |
| Gross hematuria(%) | 6/6(100) | 20/33(61) | 28/42(67) | NS* |
| Hypertension(%) | 0/6( 0) | 4/33(12) | 11/42(26) | <0.05* |

*Values are presented as mean±standard deviation, SCr : serum creatinine, Ccr : creatinine clearance, ACEI/ATRA : angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor antagonist, NS : not significant(p>0.05), *Chi-square test, †One-way ANOVA test*

### 3. 신부전의 발생과 각 예후인자들과의 관계

신부전의 발생은 비선택성 단백뇨군이 선택성 단백뇨군에 비해 의미 있게 높았고($p<0.05$, Fig. 2), 진단 당시 고혈압을 동반한 환자에서 혈압이 정상인 군에 비해 빈도가 높았으며($p<0.05$, Fig. 3), 신증후군 범위(3 g/day)의 단백뇨를 동반한 환자에서 3 g/day 미만의 단백뇨를 보인 환자에 비해 발생 빈도가 높았다($p<0.03$, Fig. 4). 신부전의 발생은 진단 당시의 혈청 크레아티닌 수치와 연관이 있었고($p=0.001$, Fig 5), 24시간 크레아티닌 청소율이 80 mL/min/1.73 $m^2$ 미만인 경우가 크레아티닌 청소율이 80 mL/min/1.73 $m^2$ 이상인 경우에 비해 신부전의 발생 빈도가 높았다($p<0.05$, Fig. 6). Haas 분류법에 따른 신부전의 발생

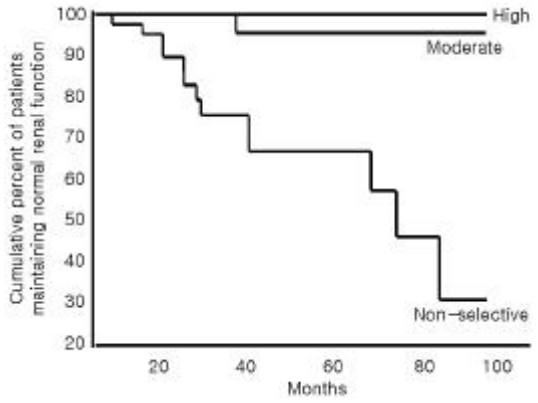


***Fig. 2.*** *Risk of renal failure according to SPI. $p < 0.05$ by log-rank test.*

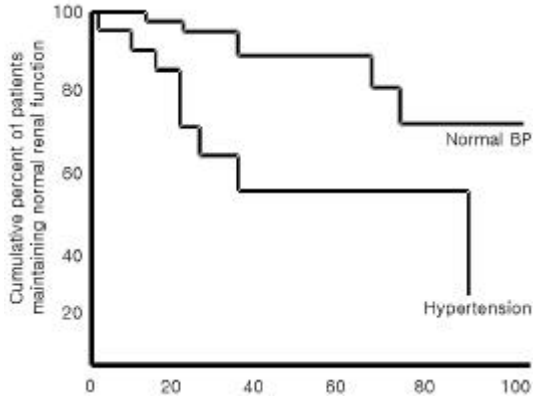


***Fig. 3.*** *Risk of renal failure according to blood pressure. $p <0.05$ by log-rank test.*

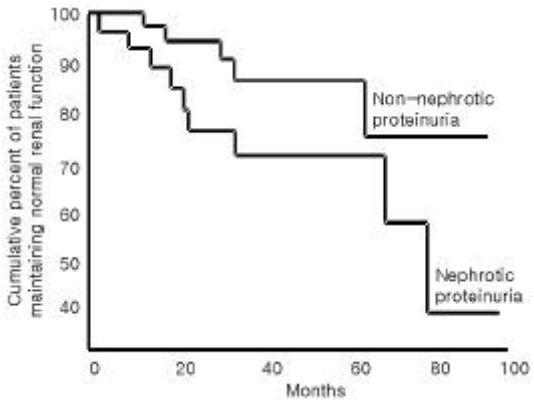


***Fig. 4.*** *Risk of renal failure according to proteinuria. $p <0.03$ by log-rank test.*

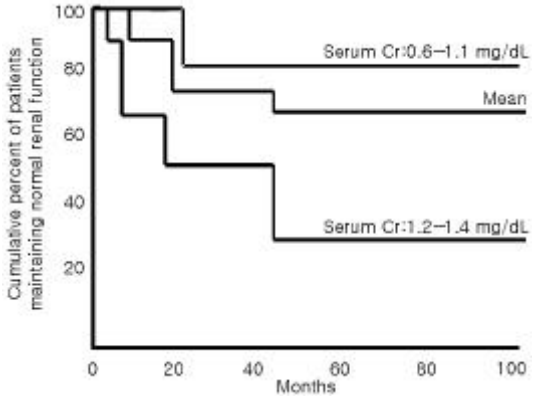


***Fig. 5.*** *Risk of renal failure according to serum creatinine. $p =0.001$ by log-rank test.*

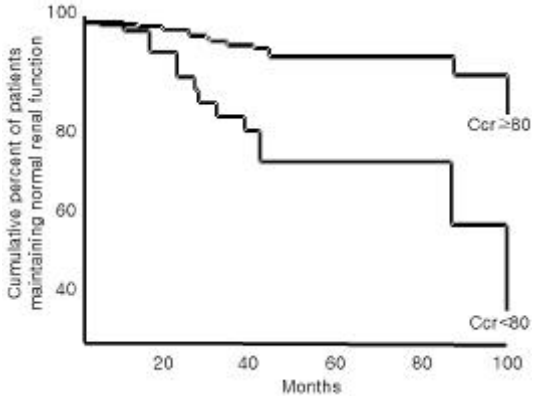


***Fig. 6.*** *Risk of renal failure according to creatinine clearance. $p <0.05$ by log-rank test.*

**Table 2. Comparison of Renal Failure Among Haas Subclasses**

| Subclass comparison | p* |
|---|---|
| I+II vs III | 0.001 |
| I+II vs IV+V | 0.002 |
| III vs IV+V | NS |

*By Chi-square test

**Table 3. Multivariate Analysis of Prognostic Factors Affecting to Renal Failure**

| | Rrisk ratio | p* |
|---|---|---|
| SCr(1.2-1.4 vs 0.6-1.1 mg/dL) | 4.2 | <0.001 |
| Ccr(Ccr<80 vs Ccr≥80 mL/min/1.73 $m^2$) | 1.9 | <0.05 |
| SPI(non-selective vs selective) | 1.7 | <0.05 |
| Hypertension | 1.6 | <0.05 |
| Proteinuria (nephrotic vs non-nephrotic) | — | NS |

*SCr : serum creatinine, Ccr : creatinine clearance*
**By Cox proportional hazards model*

은 단순 회귀분석에서 통계학적인 차이가 없었으나, Chi-square 검정법을 사용할 경우 I+II군은 다른 군보다 신부전의 발생이 의미 있게 적었다(Table 2).

Cox의 비례위험 회귀모형을 통해 신부전으로의 진행에 영향을 미치는 인자들을 분석하였는데, 혈청 크레아티닌(Exp(B)=4.2, p<0.001), 24시간 크레아티닌 청소율(Exp(B)=2.1, p<0.05), 선택적 단백뇨지수(Exp(B)=1.7, p<0.05), 고혈압(Exp(B)=1.6, p<0.05)과 연관이 있었으며, 단백뇨와는 관련이 없었다(Table 3).

### 4. 치료에 대한 반응과 선택적 단백뇨지수와의 관계

IgA 신증에서 신증후군 소견을 보인 환자는 28명으로 고선택성 단백뇨군에서는 신증후군의 발생이 없었다. 이들 환자를 대상으로 선택적 단백뇨지수에 따른 치료의 반응을 살펴보았다. 중등도 선택성 단백뇨군은 완전관해 5명(55%), 부분관해 1명(11.5%), 지속성 신증후군 2명(22%), 신부전 진행 1명(11.5%)이었고, 비선택성 단백뇨군은 완전관해 2명(10.5%), 부분관해 1명(5.5%), 지속성 단백뇨 3명(16%), 지속성 신증후군 4명(21%), 신부전 진행 9명(47%)이었다. 중등도 선택성 단백뇨군은 신증후군 양상을 보인 9명 중 6명(67%)이 치료 반응군에 속했고, 비선택성 단백뇨군은 19명 중 3명(16%)만이 치료 반응군에 속해 의미있는 차이를 보였다(p=0.01, Table 4). 신부전으로의 진행은 중등도 선택성 단백뇨군에서 1명(11%), 비선택성 단백뇨군에서 9명(47%)이었으나 통계적인 차이는 없었다(Table 4).

**Table 4. Predictive Value on Functional Outcome according to SPI in 28 Patients of IgA Nephropathy with Nephrotic Syndrome**

| | Moderately selective (n=9) | Non-selective (n=19) |
|---|---|---|
| ACEI/ATRA therapy | 8 | 16 |
| Remission group† | 6(67)* | 3(16) |
| Complete remission | 5 | 2 |
| Partial remission | 1 | 1 |
| Persistent non-nephrotic proteinuria | 0 | 3 |
| Progression to renal failure | 1 | 9 |

*ACEI/ATRA : angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor antagonist,*
**Number of patients(%), †p=0.01 compared between two groups by Chi-square test*

## 고 찰

IgA 신증의 병인은 중합체 IgA가 혈관간질에 침착하여 면역복합체를 형성하고 교대성 보체회로의 활성화를 통해 신손상을 초래하는 것으로[14], 사구체 손상으로 단백질에 대한 사구체 투과성이 증가하면 단백뇨가 증가하고 사구체 경화와 세뇨관간질의 손상이 나타난다[15]. IgA 신증, 국소성 분절성 사구체 경화증, 막성 사구체신염, 막성 증식성 사구체신염과 같은 일차성 사구체질환에서 단백뇨의 정도와 신부전의 진행은 연관이 있다[16, 17]. 그러나 이 등[18]은 IgA 신증에서 진단 당시의 단백뇨는 위험인자로 중요하지 않다고 하였고, 김 등[19]은 2 g/day 이상의 단백뇨가 신부전의 예후인자라고 보고하였다. 이처럼 IgA 신증은 다양한 임상 양상을 보이기 때문에 환자가 신기능이 정상일 경우 단백뇨의 정도만으로 신부전으로 진행할 것인지 혹은 치료에 반응할 것인지 예측하기 어렵다. 또한 사구체 경화, 세뇨관간질 손상 등의 병리소견은 신부전으로의 진행을 잘 반영하나, 신조직 검사가 침

습적이고 신조직의 일부만을 반영한다는 단점이 있다. 선택성 단백뇨에 대한 개념은 Blainey 등[20]에 의해 처음 소개되어 신증후군 환자의 스테로이드 치료에 대한 반응을 알 수 있는 지표로 사용되었고, Cameron과 Blandford[21]가 선택성 단백뇨의 평가를 위해 선택적 단백뇨지수라는 개념을 도입하였다. 그 후 십수년간 선택적 단백뇨지수는 조직학적 진단을 예측하거나 예후를 결정하는데 의미가 적은 것으로 여겨져 임상에서 잘 이용되지 않았다. 그러나 Laurent 등[22]은 미세변화 신증후군과 국소성 분절성 사구체 경화증으로 진단된 환자 52명을 대상으로 한 연구에서 선택적 단백뇨지수가 조직학적 유형보다 치료반응을 예측하는데 보다 의미가 있다고 보고하였고, 막성 사구체신염에서도 선택적 단백뇨지수가 치료율, 경과 관찰 기간 동안의 신기능 안정과 관련이 있는 것으로 알려져 있다[23]. IgA 신증에서 사구체 기저막의 음전하 소실이 나타나고[11], 소변내로 알부민이나 IgG 배설의 증가가 사구체 및 세뇨관간질의 손상 정도와 연관이 있다는 보고[17]는 IgA 신증의 예후와 선택적 단백뇨지수의 연관성을 시사한다. Nagy 등[24]은 IgA 신증 환자 45명을 대상으로 하여 환자의 62%에서 비선택성 단백뇨가 관찰되었다고 하였고, Woo 등[25]은 IgA 신증에서 비선택성 단백뇨를 보인 환자가 선택성 단백뇨 환자에 비해 사구체 경화, 혈청 크레아티닌, 24시간 크레아티닌 청소율, 고혈압 등의 빈도가 높았음을 보고한 바 있다. 본 연구에서도 비선택성 단백뇨를 보인 환자가 선택성 단백뇨 환자에 비해 고혈압, 단백뇨, 혈청 크레아티닌, 사구체 경화의 빈도가 의미 있게 높음을 알수 있었다. 그리고 비선택성 단백뇨군에서 신부전 발생 빈도가 높았는데, 이는 선택적 단백뇨지수와 IgA 신증의 예후가 연관이 있음을 의미하는 것이다. 즉 진행성 신부전은 사구체 병변과 세뇨관간질 손상 정도와 일치하는데[24], 비선택성 단백뇨 환자는 심한 사구체 손상으로 인해 크기 선택성이 소실되어 저분자 단백질 뿐만 아니라 고분자 단백질을 소변으로 다량 배설하고, 비정상적으로 여과된 단백뇨에 의해 세뇨관 상피세포가 직접 손상을 받거나 활성화되어 세포 부착 분자(adhesion molecule)를 표현하고 염증성 사이토카인이나 성장인자 등을 생성하여 간질 섬유화가 일어나기 때문이다[26].

본 연구에서는 선택적 단백뇨지수가 신증후군 소견을 보인 IgA 신증 환자의 치료 반응의 예측에 의미가 있었다. 선택성 단백뇨를 보인 환자에서 치료 반응이 좋았던 것은 경한 혈관간질 세포의 증식을 동반한 신증후군은 스테로이드나 세포독성 약물 치료에 잘 반응하였기 때문이다[27]. 또한 선택적 단백뇨지수는 임상경과에 따라 호전되거나 악화되는 것으로 알려져 있는데[28], 신기능이 저하된 비선택성 단백뇨를 보이는 IgA 신증 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제가 비선택적 공(pore)의 반경을 감소시키고 사구체내 단백 유출의 양을 줄여 단백뇨를 감소시켜 선택적 단백뇨지수와 신기능을 향상시킨다고 한다[12]. IgA 신증에 동반된 신증후군은 일반적인 신증후군과는 달리 스테로이드나 세포독성 약제에 대한 반응이 느린데[29], 이러한 특성이 단백뇨의 양이 보다 현저한 미세변화 신증후군의 경과가 IgA 신증에 비해 좋은 이유로 해석될 수 있다. 즉 미세변화 신증후군은 신장 세뇨관에 단백질의 부하가 높으나 스테로이드 치료에 잘 반응하기 때문에 과부하의 기간이 짧고 반면에 IgA 신증은 단백뇨에 의한 세뇨관 독성에 노출되는 기간이 길기 때문에 점차적인 신기능 손상을 초래하는 것으로 생각된다.

Haas 분류법은 신부전의 발생과 연관이 없었으나, Chi-square 검정법을 사용할 경우 I+II군은 다른 군보다 신부전의 발생이 의미 있게 적었다. 신부전의 발생과 병리적 분류가 일치한다는 Haas와[30] 김 등[19]의 보고와 본 연구의 결과가 다른 이유는 신생검 당시에 신부전이 있었던 환자는 연구 대상에서 제외했던 점과 진행성 신부전 환자에서 진단을 위한 신생검을 시행하지 않아서 예후가 불량한 환자 군이 상대적으로 적었기 때문으로 생각된다. 단백뇨와 혈청 크레아티닌, 24시간 크레아티닌 청소율은 단순 회귀분석에서 신부전의 발생과 연관이 있게 나왔는데 단백뇨가 사구체 손상에 의한 사구체 투과성의 정도를 반영하고 세뇨관간질의 염증 침윤에 작용하여 크레아티닌 청소율이 떨어지기 때문이다[14]. 이러한 연구 결과는 대한신장학회의 IgA 신증 치료를 위한 다기관 공동연구 보고서(Protocol I)[31]나 Kang 등[32]이 내원시 높은 혈청 크레아티닌과 단백뇨가 위험인자라는 결과와 일치하는 것이다. 그러나 단백뇨와 신부전의 발생이 Cox의 비례위험 회귀모형에서는 의미가 없었던 것처럼 IgA 신증 환자에서 미세알부민뇨라 할지라도 경과가 오래되어 세뇨관간질의 손상이 나타나거나[18], 신증후군을 보이더라도 경한 혈관간질 손상인 경우는 치료에 의해 신기능이 좋아지기 때문이다. 고혈압은 신부

전과 관계가 있었는데, 단백뇨의 진행이 고혈압의 발생 이전에 나타나는 것으로 알려져 있다[1]. 본 연구에서는 고혈압이 있는 환자의 73%가 비선택성 단백뇨군에 속해 사구체 경화와 세뇨관간질 손상이 진행되었음을 알 수 있었다.

결론적으로 IgA 신증에서 선택적 단백뇨지수와 다른 예후인자들은 연관성이 있고, 선택적 단백뇨지수는 임상 경과와 신증후군을 동반한 환자의 치료 반응을 알 수 있는 유용한 검사법이다. 그러나 단백뇨가 1 g/day 미만인 경우에 선택적 단백뇨지수의 측정이 용이하지 않은 경우가 있고, 중등도 선택성 단백뇨군과 비선택성 단백뇨군간의 세뇨관 간질 손상의 정도를 조금 더 정확하게 반영하기 위해서는 소변내 α1-microglobulin이나 β2-microglobulin의 검사를 병행한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 최근에는 신증후군에서 선택적 단백뇨지수 검사의 민감성을 높이기 위해 IgM 이나 α2-macroglobulin을 이용한 방법이 보고되고 있는데[33], IgA 신증에서 이를 이용한 검사법이 사구체 투과성의 변화와 세뇨관간질의 손상 정도를 잘 반영하는가에 대한 연구가 필요하겠다.

= *Abstract* =

## Selective Proteinuria Index as a Prognostic Index in IgA Nephropathy

Young Suck Goo, M.D., Ea Wha Kang, M.D.
Sang Cheol Lee, M.D., Seung Hyeok Han, M.D.
Hee Doo Kyung, M.D., Jae Hun Jung, M.D.
Soo Young Yoon, M.D., So Rae Choi, M.D.
Hyun Jung Roh, M.D., Hyeong Cheon Park, M.D.
Shin Wook Kang, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.
Dae Suk Han, M.D. and Ho Yung Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute of Kidney Disease, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

**Purpose :** Proteinuria is the hallmark of glomerular injury and results from alterations in glomerular permeability. The permeability of diseased glomerulus has been estimated by selectivity of proteinuria. Recently, some authors showed a significant relationship between selectivity of proteinuria and tubulointerstial damage. The present study examines the role of protein selectivity as a prognostic marker in patients with IgA nephropathy and its correlation with other prognostic indices.

**Methods :** The selective proteiuria index of 81 cases with IgA nephropathy diagnosed between 1990 and 2000 were reviewed, and each case was subclassified using the following : highly selective(SPI≤0.1), moderately selective(0.1<SPI≤0.2), or nonselective (SPI>0.2). The mean age of the patients was 27±15 years with a follow-up period of 38±24 months. Six patients had highly selective proteinuria, thirty three patients had moderately selective proteinuria, and forty two patients had nonselective proteinuria.

**Results :**

1) A significant relationship was found between the SPI and Haas subclasess(p=0.01). With respect to clinical presentaion, hypertension(0, 4, 11 cases, p<0.05), proteinuria(0.52±0.35, 1.85±1.55, 2.79±2.51 g/day, p<0.05) were significant correlation.

2) Chronic renal failure was significantly higher in patients with nonselective proteinuria in comparison with patients with selective proteinuria(p<0.05).

3) Markers of renal failure by the Cox proportional hazards model were Cr(Exp(B)=4.2, p<0.001), Ccr (Exp(B)=2.1, p<0.05), SPI(Exp(B)=1.7, p<0.05), hypertension(Exp(B)=1.6, p<0.05).

4) In 28 patients of IgA nephropathy with nephrotic syndrome, 9 patients were moderately selective, 19 patients were nonselective. The response to therapy, evaluated retrospectively, was 67% and 16% in moderate and nonselective proteinuria(p=0.01).

**Conclusion :** There is a significant relationship between selectivity of proteinuria and clinical parameters. Moreover, the selectivity of proteinuria has a predictive value on functional outcome.

**Key Words :** Selective proteinuria index, IgA nephropathy

## 참 고 문 헌

1) Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS : Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* **33**:716-721, 1988
2) Clarkson AR, Seymour AE, Thompson AJ, Hynes WDG, Chan TC, Jackson B : IgA nephropathy; a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. *Clin Nephrol* **8**:459-471, 1977
3) Nicholls K, Walker RG, Dowling JP, Kincaid-Smith P : Malignant IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* **5**:42-46, 1985
4) Woo KT, Edmondson RPS, Wu AYT, Chiang GSC, Pwee HS, Lim CH : The natural history of IgA nephritis in Singapore. *Clin Nephrol* **25**:15-21, 1986
5) 김명재, 임천규, 조병수, 김윤화, 양문호 : IgA ne-

phropathy의 병리조직학적 검색. *대한신장학회지* **4**:197-210, 1985
6) 이근후, 김순배, 안규리, 김성권, 이정상 : IgA 신병증의 임상상. *대한내과학회잡지* **31**:189-197, 1986
7) 노정우, 이건용, 김근호, 전노원, 이영천, 채동완, 고영혜, 박문향 : 한국인 IgA 신병증 환자에서 IgA 아형에 관한 연구. *대한신장학회지* **12**:316-325, 1993
8) Mustonen J, Pasternack A, Rantala I : The nephrotic syndrome in IgA gromerulonephritis : response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* **20**:172-176, 1983
9) Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD : Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N Eng J Med* **298**:826-833, 1978
10) Cotran RS, Rennke HG : Anionic sites and the mechanisms of proteinuria. *N Eng J Med* **309**: 1050-1052, 1983
11) Okada K, Kawakami K, Yano I, Funai M, Kagami S, Kuroda Y, Oite T : Ultrastructural alterations of glomerular anionic sites in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* **31**:96-102, 1989
12) Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GSC : ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int* **58**:2485-2491, 2000
13) Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G : A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* **58**:1732-1741, 2000
14) Woodroffe AJ, Gormly AA, McKenzie PE, Wootton AM, Thompson AJ, Seymour AE, Clarkson AR : Immunologic studies in IgA nephropathy. *Kidney Int* **18**:366-374, 1980
15) Williams JD, Coles GA : Proteinuria-a direct cause of renal morbidity? *Kidney Int* **45**:443-450, 1994
16) D'Amico G : Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulo-nephritis : survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* **20**:315-323, 1992
17) D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP : Tubulointerstitial damage in glomerular disease : its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* **26**:124-132, 1995
18) 이희발, 한동철, 박노춘, 황승덕 : IgA 신증의 예후에 영향을 미치는 인자들. *대한신장학회지* **5**:172-178, 1996
19) 김상욱, 한상엽, 최창원, 조상경, 신진호, 차대룡, 권영주, 조원용, 표희정, 김형규, 원남희 : IgA 신병증에서 Haas의 조직학적 분류에 따른 임상적 예후. *대한신장학회지* **18**:63-72, 1999
20) Blainey JD, Brewer DB, Hardwicke J, Soothill JF : The nephrotic syndrome : diagnosis by renal biopsy and biochemical and immunological analyses related to the response to steroid therapy. *Q J Med* **29**:235-255, 1960
21) Cameron JS, Blandford G : The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria. *Lancet* **2**:242-247, 1966
22) Laurent L. Philippon C, Lagrue G, Laurent G, Weil B, Rostoker G : Proteinuria selectivity index-prognostic value in lipoid nephrosis and related diseases. *Nephron* **65**:185-189, 1993
23) Mallick NP, Short CD, Manos J : Clinical membranous nephropathy. *Nephron* **34**:209-219, 1983
24) Nagy J, Miltenyl M, Dobos M : Tubular proteinuria in IgA glomerulonephritis. *Clin Nephrol* **27**: 76-78, 1987
25) Woo KT, Wu A, Lau YK, Lee EJC, Edmondson RPS, Pwee HS, Lim CH : Protein selectivity in IgA nephropathy. *Nephron* **42**:236-239, 1986
26) Abbate M, Zoja C, Corna D, Capitanio M, Bertani T, Remuzzi G : In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* **9**:1213-1224, 1998
27) Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW : Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome : a long term controlled trial. *Clin Nephrol* **26**:174-180, 1986.
28) Woo KT, Lau YK, Yap HK, Lee GSL, Chiang GSC, Lim CH : Protein selectivity : a prognostic index in IgA nephritis. *Nephron* **52**:300-306, 1989
29) Lai KN, Lai FM, Chan KW, Ho CP, Leung ACT, Vallance-Qwen J : An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. *Am J Clin Pathol* **86**:716-723, 1986
30) Haas M : Histologic subclassification of IgA nephropathy : a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* **29**:829-842, 1997
31) 대한신장학회 : IgA 신병증 치료를 위한 다기관 공동연구 보고서(Protocol I) : IgA 신병증의 예후 요인 규명을 위한 후향적 다기관 공동 임상 연구. 서울, 의학문화사, 1998
32) Kang SW, Choi KH, Park JH, Lee SW, Lee HY, Han DS, Seong SH, Jeong HJ, Choi IJ : Prognostic factors and renal survival rates in Ig A nephropathy. *Yonsei Med J* **36**:45-52, 1995
33) Tencer J, Torffvit O, Thysell H, Rippe B, Grubb A : Proteinuria selectivity index based upon α2-macroglobulin or IgM is superior to the IgG based index in differentiating glomerular diseases. *Kidney Int* **54**:2098-2105, 1998